

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



REC'D 29 JUN 1999	
WIPO	PCT

Bescheinigung EP 99 / 2463

Herr Hassan J o m a a in Gießen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von Phosphonsäurederivaten zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung parasitärer Prozesse"

am 14. April 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/66 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 20. Mai 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Seiler

Aktenzeichen: 198 16 196.4

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Verwendung von Phosphonsäurederivaten zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung parasitärer Prozesse

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten sowie ihren Salzen und Estern zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung parasitärer Prozesse.

Die Eignung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten sowie einigen ihrer Ester und Salze in Arzneimitteln ist bereits bekannt. Es ist jedoch bisher ausschließlich ihre antimikrobielle Wirksamkeit gegen unterschiedliche Bakterien und Pilze, in der Hauptsache zum Schutze von Pflanzen beschrieben worden (DE 27 33 658 A1, US 4 143 135, US 4 182 758 und US 4 206 156, US 4 994 447, US 4 888 330, US 4 210 635, US 3 955 958, US 4 196 193, US 4 268 503, US 4 330 529, US 5 189 030, US 3 764 677, US 3 764 676). Weiter sind Substanzen dieser Gruppe als Herbizide (US 4 693 742, US 5 002 602, US 4 131 448, US 3 977 860, US 4 062 669), als Algaezide (US 3 887 353), als das Pflanzenwachstum regulierende Mittel (US 4 127 401, US 4 120 688, US 3 961 934, US 4 431 438, US 3 853 530, US 4 205 977, US 4 025 332, US 3 894 861) und als Reagentien der Farbstoffproduktion (US 4 051 175) beschrieben worden.

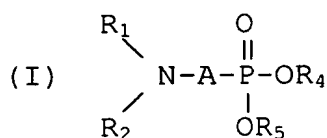
Überraschend zeigt diese Stoffgruppe eine antiparasitäre Wirkung gegen ein- und mehrzellige Parasiten, insbesondere gegen einzellige Parasiten (Protozoen), insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit.

Die Verbindungen sind für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von parasitären Infektionen bei Mensch und Tier geeignet. Die Verbindungen sind insbesondere als Malaria-prophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit geeignet.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen als an-

tiparasitäre Mittel, sowie Verbindungen, die zur Bereitung von antiparasitär wirkenden Stoffen dienen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel können einen oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe der Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate und deren Ester und Salze enthalten. Hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt.

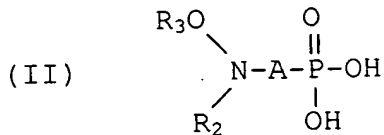
Die erfindungsgemäßen Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate entsprechen der allgemeinen Formel (I):



R_1 und R_2 können gleich oder verschieden sein und werden ausgewählt aus der Gruppe, die H, OH, ein substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, ein substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, ein substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl, oder einen substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Rest enthält, R_4 und R_5 können gleich oder verschieden sein und sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, einem Silyl, einem Kation einer organischen oder anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht und A steht für einen Alkylenrest, Alkenylenrest oder Hydroxyalkylenrest.

Die Erfindung beinhaltet ebenfalls die pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

Insbesondere eignen sich Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate die der Formel (II)



entsprechen, wobei

R₃ Wasserstoff oder ein ggf. substituiertes Acyl bedeutet;
R₂, R₄, R₅ und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl, Isobutoxy-carbonyl etc.);

Alkylcarbamoyle (z.B. Methylcarbamoyle etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyle (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyle etc.);

Alkylcarbamidoyl (z.B. Methylcarbamidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxyalyl (z.B. Methoxyalyl, Ethoxyalyl, Propoxyalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxy-carbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toly, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyle (z.B. Phenylcarbamoyle, Naphthylcarbamoyle etc.);

Arylglyoxyloyle (z.B. Phenylglyoxyloyle etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substi-

tuenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe und Alkangruppe bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamidoyl (z.B. Phenylcarbamidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophen-yl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophen-yl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

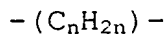
„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-C7-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

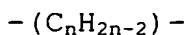
Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel



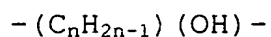
wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylen-gruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenyl.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethyl, Hydroxyethyl (z.B. 1-Hydroxyethyl und 2-Hydroxyethyl), Hydroxytrimethyl (z.B. 1-Hydroxytrimethyl, 2-Hydroxytrimethyl und 3-Hydroxytrimethyl), Hydroxytetramethyl (z.B. 2-Hydroxytetramethyl), 2-Hydroxy-2-methyltrimethyl, Hydroxypentamethyl (z.B. 2-Hydroxypentamethyl), Hydroxyhexamethyl (z.B. 2-Hydroxyhexamethyl) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethyl.

Vorzugsweise können die Reste R₄ und R₅ so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten

Beispielen für Ester an der Phosphonogruppe der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I) und (II) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind R_4 und R_5 ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der Ammoniumphosphonsäurederivaten mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylen-diaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formel (I) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organi-

11.12.05.99

scher oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate nach Formel (I) und die Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate nach Formel (II) und Ester derselben an der Phosphonogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Parasiten bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung parasitärer Erkrankungen, insbesondere als Malariaprophylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet. Zum Zwecke der Veranschaulichung werden die biologischen Eigenschaften von einer repräsentativen Verbindung nachfolgend beschrieben. Dargestellt werden die Ergebnisse der Verbindung 3-(N-Acetyl-N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz, weil 3-(N-Acetyl-N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz die Substanz aus der Gruppe ist, die bereits in einem anderen Zusammenhang in einer Phase IIa-Studie Einsatz fand. Die Substanz zeichnet sich durch eine hervorragende Verträglichkeit aus.

Die erfindungsgemäßen Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate

und Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiparasitär wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) und (II) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze die durch geeignete Auswahl von R_4 und R_5 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die antiparasitären Mittel können in Form von pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer

11.12.05.99

halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder

mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

11.12.05.99

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (II) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und (II) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emul-

sionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) und (II) in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 600, vorzugsweise 5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 3 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

11.12.05.99

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Beispiel 1

Test der Wirksamkeit der Substanzen gegen Malaria in vivo

Die verschiedenen Derivate wurden nach dem modifizierten Peters' Test getestet. Die Substanzen wurden dabei in einem Viertel der halblethalen Dosis (LD50) appliziert. Bei dem Versuchsansatz wurden zehn Mäuse mit *Plasmodium vinckei*, dem Erreger der Mäusemalaria, infiziert. Nach Bestätigung der Infektion durch Blutuntersuchung erfolgte die Behandlung in vier Mäusen. Als Kontrolle dienten sechs Mäuse, die nicht behandelt wurden. Die Behandlung mit 1000 mg/kg/d, 3-(N-Acetyl-N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz über 3 Tage führte zu einer Abtötung der Parasiten im Blut der Mäuse. Die behandelte Gruppe war bereits nach einem Tag frei von lebenden Parasiten. Die Kontrollmäuse mußten am Tag 5 nach Infektion bei einer Parasitämie von > 80% getötet werden. Die behandelten Mäuse waren auch 9 Tage nach Behandlungsende immer noch frei von Parasiten. Weitere Experimente zeigten eine Wirksamkeit von 100 mg/kg/d 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in Mäusen mit einer Parasitämie von 80%. Auch diese Mäuse waren nach 1 Tag frei von lebenden Parasiten.

Beispiel 2

Schutzwirkung beim Versuch mit infizierten Mäusen

Die Wirksamkeit der Verbindungen in vivo gegenüber Malaria wurde unter Heranziehen von 20 bis 25 g schweren männlichen Mäusen (BALB/c-Stamm) getestet. Einen Tag vor der Infektion wurden vier Mäuse intraperitoneal mit 1000 mg/kg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz behandelt. Die Mäuse wurden dann mit *Plasmodium vinckei* infiziert.

Mäuse, die nicht mit der Substanz vorbehandelt wurden, dienten als Kontrolle. Es konnte in den behandelten Mäusen keine Infektion nachgewiesen werden, während die Kontrollmäuse nach 5 Tagen mit einer Parasitämie über 80% getötet werden. Die behandelten Mäuse waren auch 9 Tage nach der Infektion frei von Parasiten.

Beispiel 3

Herstellung antiparasitär wirksamer Mittel

Präparat für Injektionen

(1) Die erforderliche Menge des sterilen antiparasitär wirksamen Mittels, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz, wurde in Fläschchen oder Ampullen verteilt, die dann 500mg Wirkstoff enthielten. Die Fläschchen wurden zum Ausschluß von Bakterien hermetisch abgeschlossen. Für Injektionen wurden jeweils 2 ml steriles Wasser zu den Fläschchen hinzugegeben, und der Inhalt wurde verabreicht.

Im wesentlichen in gleicher Weise, wie vorstehend unter (1) beschrieben wurde, wurden weitere injizierbare Präparate der antiparasitär wirksamen Mittel, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt:

- (2) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.
- (3) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.
- (4) 500 mg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

- 18 - 11.12.06.99

(5) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-

hydroxypropylphosphonsäure-monokaliumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

Herstellung von Tabletten:

Eine geeignete Tablettenrezeptur wird durch die folgende Mischung gebildet:

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-
mononatriumsalz 200 mg

Mannit	400
--------	-----

mg

Stärke	50
--------	----

mg

Magnesiumstearat	10
------------------	----

mg

Herstellung von Kapseln

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-
monokaliumsalz 300 mg

Magnesiumstearat	15
------------------	----

mg

Die vorstehenden Bestandteile wurden vermischt und dann in eine harte Gelatine kapsel in herkömmlicher Weise eingebracht.

Herstellung einer öligen Suspension

3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-
mononatriumsalz 200 mg

Lanette-Wachs SX [®] 50

mg

Weiches Paraffin	100
------------------	-----

mg

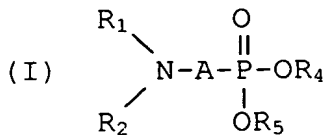
Brilliant-blau FCF 25

mg

Die obigen Bestandteile wurden mit flüssigem Paraffin für eine Gesamtmenge von 3 g vermischt unter Erzielung eines Infusionspräparates.

Patentansprüche

1. Verwendung von Phosphonsäurederivaten der allgemeinen Formel (I)



in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxylgruppe, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischem Rest oder substituiertem oder unsubstituiertem Acyl besteht, und

A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylenrest, Alkenylenrest oder Hydroxyalkylenrest besteht, und

R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

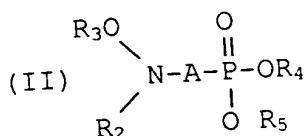
und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen,

zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung parasitärer Prozesse, verursacht durch ein- oder mehrzellige Parasiten in Mensch und Tier.

2. Verwendung von Phosphonsäurederivaten der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten.

3. Verwendung von Phosphonsäurederivaten der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 zur Behandlung von Infektionen verursacht durch Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Phosphonsäurederivate der Formel (II)



eingesetzt werden, wobei R_2 , A , R_4 und R_5 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, R_3 Wasserstoff oder ein substituiertes oder nicht substituiertes Acyl bedeutet.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (II) $R_2 = \text{Acyl}$, $R_3 = H$, $R_4 = H$, $R_5 = H$ und $A = \text{Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen}$ sind.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von R_4 und R_5 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ammonium und Metallen der ersten und zweiten Hauptgruppe des Periodensystems, vorzugsweise Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium, besteht.

11.12.05.99

7. Verwendung nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, daß
mindestens eines von R_4 und R_5 aus der Gruppe ausgewählt
ist, die aus Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendia-
min oder Aminosäuren ableiten, vorzugsweise Ethanolamin,
Ethylendiamin, N,N-Dibenzylethylendiamin und Arginin, be-
steht.
8. Verwendung nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, daß
A ein Alkylenrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.
9. Verwendung nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, daß
in Formel (II) R_2 ein Alkanoylrest und A ein Alkylenrest
sind, wobei R_2 vorzugsweise durch Formyl bzw. Acetyl und A
vorzugsweise durch Trimethylen gebildet werden.
10. Verwendung von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-
propylphosphonsäure nach Anspruch 9.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 oder 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
mindestens eines von R_4 und R_5 aus der Gruppe ausgewählt
ist, die aus Ammonium, Natrium, Kalium, Calcium oder Magne-
sium und Ammoniumresten, die sich von Ethanolamin, Ethylen-
diamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin oder Arginin ableiten,
besteht.
12. Verwendung von 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-
propylphosphonsäure nach Anspruch 11.
13. Verwendung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, daß
mindestens eines von R_4 und R_5 Natrium ist.

11.05.99

14. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß A durch einen Alkenylenrest und R₂ durch einen Alkanoylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gebildet wird und A insbesondere Propenylen und R₂ insbesondere Formyl oder Acetyl bedeuten
15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von R₄ und R₅ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Natrium und Kalium besteht.
16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß R₂ Acetyl und mindestens eines von R₄ und R₅ Natrium ist.
17. Verwendung von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure und 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure nach einem der Ansprüche 14, 15 oder 16.
18. Verwendung des cis- oder des trans-Isomeren von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure oder 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure nach Anspruch 17.
19. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß A ein Hydroxyalkylenrest, vorzugsweise ein Hydroxytrimethylen ist und R₂ ein Alkanoylrest, vorzugsweise ein Formyl- oder Acetylrest ist und vorzugsweise mindestens eines von R₄ oder R₅ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Natrium und Kalium besteht.
20. Verwendung von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropyl-phosphonsäure und 3-(N-Acetyl-N-

11.12.05.99

hydroxylamino)-2-hydroxypropyl-phosphonsäure nach einem der Ansprüche 14, 15 oder 16.

21. Verwendung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, daß
 $R_2 = H$, $R_4 = H$ und $R_5 = H$ sind
22. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 21,
dadurch gekennzeichnet, daß
 R_3 Wasserstoff bedeutet.
23. Verwendung nach einem der Ansprüche 21 oder 22,
dadurch gekennzeichnet, daß
A ein Alkylenrest ist.
24. Verwendung von (N-Hydroxylamino)-alkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure nach Anspruch 23.
25. Verwendung nach einem der Ansprüche 21 oder 22,
dadurch gekennzeichnet, daß
A ein linearer oder verzweigter Alkenylenrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.
26. Verwendung von (N-Hydroxylamino)-alkenylenphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-propenylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure nach Anspruch 25.
27. Verwendung der cis- oder der trans-Isomere von (N-Hydroxylamino)-alkenylenphosphonsäure, vorzugsweise von (N-Hydroxylamino)-propenylphosphonsäure und insbesondere von 3-(N-hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure) nach Anspruch 26.

28. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß
A ein Hydroxyalkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
29. Verwendung von (N-Hydroxylamino)-hydroxyalkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-hydroxypropylphosphonsäure und insbesondere 2-Hydroxy-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure nach Anspruch 28.
30. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
 R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl und Silyl besteht.
31. Verwendung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß
mindestens eines von R_4 und R_5 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl-, Aralkyl-, Aryl und Resten von Silylverbindungen, die jeweils Substituenten aufweisen können, besteht.
32. Verwendung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß
 R_2 ein Alkanoylrest und A ein Alkylenrest, ein Alkenylenrest oder ein Hydroxyalkylenrest ist und R_2 vorzugsweise durch Formyl oder Acetyl und A vorzugsweise aus Trimethylen, Propenylen oder Hydroxytrimethylen gebildet werden.
33. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 32 in einem pharmazeutischen Mittel, das einen wirksamen Gehalt an zumindest einem Phosphonsäurederivat und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist.